



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
федеральное государственное бюджетное учреждение  
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ  
ИМЕНИ ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА»**  
(ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

### ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Рубцова Юрия Петровича** «Клеточные и молекулярные механизмы контроля лимфопротиферации и аутоиммунитета», представленной на соискание степени доктора биологических наук по специальностям 03.01.03 – «Молекулярная биология» и 03.3.03 – «Иммунология»

Целью диссертационной работы Рубцова Ю.П. является исследование функций иммуносупрессорных популяций клеток, молекул и механизмов, которые эти клетки используют для ингибирования иммунного ответа (особенно актуально в связи с тяжелыми случаями COVID-19) на инфекции, собственные антигены, а также при развитии реакции трансплантат-против-хозяина при пересадке гемопоэтических стволовых клеток и органов, богатых лимфоидной тканью. Аутоиммунные заболевания и аллергические реакции в последнее время в связи с успехами диагностики и изменениями условий жизни огромного количества людей представляют серьезную медицинскую и финансовую проблему. По разным оценкам от 10 до 30% населения развитых стран подвержено аутоиммунным заболеваниям, причем многие патологии являются неизлечимыми и приводят к быстрой и необратимой инвалидизации пациентов. В качестве примеров можно привести рассеянный склероз, ревматоидный артрит, красную волчанку и болезнь Крона. Важную роль в устойчивости к аутоиммунным заболеваниям играют так называемые регуляторные Т-клетки (Treg), специализированная популяция CD4+ Т-клеток, для которых характерна продукция фактора транскрипции Foxp3 и высокая иммуносупрессорная активность в отношении обычных Т-клеток и других типов иммуноцитов. Генетические дефекты или селективное удаление Treg из взрослого организма приводит к летальному лимфопролиферативному аутоиммунному заболеванию.

Большая часть диссертационной работы Рубцова Ю.П. посвящена исследованию функции Treg и отдельных молекул, участвующих в Treg-опосредованной иммуносупрессии. Значительные усилия и время были потрачены на разработку методических подходов, позволяющих нокаутировать отдельные молекулы специфически в популяции Treg. Эти усилия позволили дать прямые убедительные ответы на вопросы о роли IL-10, секретируемого Treg, в контроле воспаления в барьерных тканях, таких как кишечник, легкие и кожа. Автор выяснил, что в норме Treg мыши сохраняют свой



уникальный фенотип и супрессорную активность в течение жизни животного, а также, что лимфопения, бактериальная инфекция и индукция сильного воспаления не оказывают существенного влияния на стабильность Treg. Кроме этого, автор внес значительный вклад в идентификацию функции фактора транскрипции Foxp1, который наряду с Foxp3 входит в состав транскрипционных комплексов, осуществляющих контроль транскрипции генов, определяющих фенотип и функции Treg. Цикл работ по Treg опубликован в рецензируемых журналах мирового уровня и является важным вкладом в изучение Treg.

В дополнение к фундаментальным исследованиям автор определил связь количества и фенотипа Treg крови больных ревматоидным артритом с тяжестью симптомов, прогнозом и эффективным ответом на терапию метотрексатом. Это клиническое исследование является важным с практической точки зрения, поскольку позволяет рассматривать Treg и молекулы активации на поверхности этих клеток в качестве диагностических маркеров. Помимо диагностики, исследование фенотипа и количества Treg пациентов с ранним ревматоидным артритом можно использовать при выборе терапии, что позволяет снизить расходы и повысить эффективность лечения пациентов. Менее значимая часть работы Рубцова Ю.П. связана с установлением роли молекулы клеточной адгезии ICAM-1 в осуществлении ингибирования деления и активации Т-клеток в смешанных культурах с мезенхимными стромальными клетками *in vitro*. Несмотря на интересные данные, уточняющие понимание механизмов иммуносупрессии на уровне ткани, следует признать, что эта часть работы более спекулятивна, поскольку отсутствует возможность подтверждения наблюдаемых эффектов *in vivo*.

Представленная работа выполнена на великолепном экспериментальном уровне, особенно часть по Treg мыши, опубликована в журналах с высочайшим рейтингом и заслуживает самой высокой оценки. Результаты исследований Рубцова Ю.П., включенные в диссертацию, были представлены на российских и международных конференциях и опубликованы в 21 статье в журналах из списка ВАК. Автореферат отражает содержание диссертации, написан литературным языком и хорошо оформлен. Выводы отлично подкреплены достоверными результатами экспериментов.

Наряду с очевидными достоинствами, работа Рубцова Ю.П. содержит ряд минорных недостатков, которые носят технический характер. В тексте встречаются опечатки и неудачные выражения.

Приведенные недостатки не влияют на положительное впечатление от работы. Не подлежит сомнению, что диссертация Рубцова Ю.П. и лежащие в ее основе исследования являются заметным вкладом в изучение клеточных и молекулярных механизмов иммуносупрессии.



В целом диссертация Ю.П. Рубцова заслуживает самой высокой оценки, автореферат всецело удовлетворяет требованиям, предъявляемым к авторефератам диссертаций, представляемых на соискание ученой степени доктора наук, а сам автор, безусловно, заслуживает присуждения ему степени доктора биологических наук.

Заместитель генерального директора,  
директор Института школы молекулярной и экспериментальной медицины,  
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава РФ  
д.м.н., профессор

Масчан М.А.

«29» января 2021 года

117997, Москва, ул. Саморы Машела, д.1

Телефон: +7 (495) 287 65 70

e-mail: mmaschan@yandex.ru

Подпись Масчана М.А. заверяю

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

д.м.н., профессор

Спиридонова Е.А.

